

Rola alternatywnych źródeł peptydów antygenowych dla głównego układu zgodności tkankowej klasy I w formowaniu reakcji odpornościowych i tolerancji immunologicznej

STRESZCZENIE

Główny układ zgodności tkankowej (MHC) klasy I odgrywa kluczową rolę w procesie odróżniania komórek zdrowych od nowotworowych, zakażonych wirusami lub innymi patogenami. Kluczowym elementem nadzoru immunologicznego jest skanowanie peptydów prezentowanych na cząsteczkach MHC klasy I przez limfocyty T CD8+ w celu odróżnienia peptydów 'swoich' od 'obcych'. Przez długi czas zakładano, że immunopeptydom prezentowany na cząsteczkach MHC I stanowią peptydy pochodzące z proteolitycznej degradacji pełnołańcuchowych białek przez proteasom. Jednak dekady badań wykazały, że proteasomalna degradacja białek nie jest źródłem peptydów antygenowych dla głównego układu zgodności tkankowej klasy I. Pochodzenia peptydów antygenowych zaczęto poszukiwać w syntezie białek, a nie w ich degradacji. Jak dotąd jednak słabo poznano sposób wytwarzania substratów antygenowych i ich fizjologiczną rolę. W tym badaniu pokazujemy, że antygen MHC klasy I (SL8) wprowadzony do drugiego intronu genu β -globiny myszy C57BL/6 (HBB) generuje tolerancję immunologiczną. Wprowadzenie do tych myszy limfocytów T CD8+ pochodzących z transgenicznych myszy OT-1 i specyficznie rozpoznających antygen SL8 spowodowało 3-krotny wzrost proliferacji limfocytów T OT-1 w porównaniu ze zwierzętami typu dzikiego. Wzrost komórek mięsaka MCA205 z ekspresją antygeny SL8 pochodzącego z intronu był hamowany u zwierząt typu dzikiego, ale nie u myszy HBB. Immunizacja myszy za pomocą komórek dendrytycznych stymulowanych syntetycznym peptydem SL8 i aktywowanych przez LPS ujawniła zmniejszoną liczbę endogennych komórek CD8+T specyficznych dla SL8 u myszy HBB w porównaniu z myszami kontrolnymi. Prekursorowe mRNA β -globiny niosące antygen SL8 w intronie zostało wykryte w lekkiej frakcji polisomów, a wprowadzenie kodonów STOP pozwoliło zidentyfikować miejsce inicjacji translacji, inne niż AUG, pomiędzy +228 do +255 nukleotydów powyżej sekwencji kodującej SL8. Izolacja krótkich fragmentów mRNA chronionych przez rybosomy potwierdziła inicjację

translacji w obrębie tej 27-nukleotydowej sekwencji. Co więcej, traktowanie komórek inhibitorem splicingu przesunęło translację prekursorowego mRNA na frakcję monosomalną i skutkowało wzrostem ekspresji substratu peptydowego pochodzącego z intronu, jak wykazano przez profilowanie rybosomów i analizę mikroskopową komórek. Wyniki te pokazują, że translacja pre-mRNA inicjowana przez kodony inne niż AUG generuje peptydy dla tolerancji immunologicznej MHC klasy I, a także pomagają wyjaśnić dlaczego produkty alternatywnego, tkankowo-specyficznego splicingu są tolerowane przez układ odpornościowy.